

Herstellung und Eigenschaften von hochmolekularen
insbesondere optisch aktiven Polyestern der Milchsäure,
ein Beitrag zur Stereochemie makrokolekularer
Verbindungen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München



vorgelegt
von
Rans-Henning KLEINE
aus
Dresden

Juni 1957

Berichterstatter: Prof.Dr.R.HUISGEN

Tag der mündlichen Prüfung: 4.Dez.1957.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 1952 bis Dezember 1956 im Rahmen von allgemeinen Studien über Herstellung und Eigenschaften von makromolekularen Verbindungen in München durchgeführt.

Ich möchte an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Professor Dr.H.WIELAND für dessen tatkräftige Unterstützung während meiner Studienzeit sowie für das Interesse, das dieser den nachstehenden Arbeiten von den ersten Anfängen an entgegengebracht hat, aufrichtigst danken.

Ferner gilt mein aufrichtiger Dank Herrn Professor Dr.R. HUISGEN für das entgegengebrachte Interesse und die wertvollen Ratschläge für die weitere Durchführung der Arbeit sowie in theoretischer als auch in praktischer Hinsicht.

Des weiteren möchte ich Herrn Professor Dr.K.ZEILE und der CHEMISCHEN FABRIK C.H.BOEHRINGER SOHN INGELHEIM für das der Arbeit jederzeit entgegengebrachte Interesse und die wertvolle Unterstützung sowie für die Herausarbeitung und Zurverfügungstellung der erforderlichen optisch aktiven Rohmaterialien meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Vater, Herrn Dr.-Ing. J.KLEINE MÜNCHEN, der die Anregung zur Herstellung von hochmolekularen Polyestern aus 6-gliedrigen Lactonen gegeben hat und mir für die Durchführung der Arbeit eine Reihe wertvoller Hinweise und Ratschläge zuteil werden liess.

A u s z u g

I. Einleitung

Der Arbeit lag ursprünglich die Aufgabenstellung zugrunde, hochmolekulare lineare Polyester der α -Oxysäuren herzustellen und einen Einblick in den Reaktionsmechanismus der reversibel verlaufenden Polymerisation ihrer Dilactone zu gewinnen (1, 2).

Im Verlauf der Arbeiten ergab sich, dass auch Polylactide mit hohen Molekulargewichten gegenüber dem kristallinen, in organischen Lösungsmitteln unlöslichen, hochschmelzenden Polyglycolid (Fp. 220°) eine glasige Beschaffenheit, eine gute Löslichkeit in den meisten organischen Lösungsmitteln, einen tiefen Erweichungspunkt (ca. 80-100°) sowie ein wesentlich grösseres Erweichungsintervall aufweisen. Vom Verfasser wurde 1952 erstmalig die Vermutung ausgesprochen, dass der Unterschied nicht allein auf den Substituenten als solchen zurückgeführt werden kann, sondern auch durch sterische Einflüsse infolge unregelmässiger Anordnung der Substituenten in der Kette bedingt ist, da die für die Herstellung von Lactid verwendeten Gärungsmilchsäuren des Handels entweder optisch inaktiv oder nur schwach optisch aktiv sind. Aufgrund dieser Vermutung wurden die Versuche auf die Herstellung von optisch aktiven Polyestern der α -Oxysäuren insbesondere der Milchsäure ausgedehnt.

II. Darstellung von hochmolekularen optisch inaktiven resp. schwach optisch aktiven Polyestern der α -Oxysäuren insbesondere der Milchsäure

1. Bekannte Literatur

Da Milchsäure durch Gärung in praktisch unbegrenzter Menge zur Verfügung steht, ist das Problem der Herstellung von für Kunststoffzwecke brauchbaren Polylactiden schon mannigfaltig, wenn auch ohne nennenswerten Erfolg, bearbeitet worden (1-7).

Bei der Polykondensation der Milchsäure (3) konnten bisher auch unter schonenden Bedingungen nur Polykondensate mit sehr niederen Molekulargewichten erhalten werden (Schmelzkondensation im Vakuum Mol.Gew. ca. 500, Kondensation mittels Schleppmittel Mol.Gew. ca. 3000). Bei der Polykondensation der offenen Ester der Milchsäure wie Methyllactat (4) wurden nur ölartige Produkte mit Molekulargewichten unter 500 erhalten. Desgleichen konnten bei der Mischkondensation von Milchsäure und anderen α -Oxysäuren wie Glykolsäure (5) nur tiefe Molekulargewichte (ca. 800) erreicht werden. Da die bisher dargestellten Polylactide infolge ihres tiefen Molekulargewichtes und ihrer geringen Widerstandsfähigkeit gegen Wasser nur geringen technischen Wert besitzen, wurde von P.D.WATSON (6) versucht, die Eigenschaften der niedermolekularen Polylactylsäuren durch Verkettung mittels höherwertiger Metalle zu Polylactyllactatharzen zu verbessern.

Die Schwierigkeit der Herstellung hochmolekularer Polyester aus Milchsäure und anderen α -Oxysäuren sowie deren Derivaten ist u.a. durch die grosse Reaktionsfähigkeit der in α -Stellung befindlichen funktionellen Gruppe bedingt, welche nicht nur zu linearen Polyestern und Dilactonen, sondern auch zu einer Reihe von Sekundärreaktionen führt, bei denen Spuren von kettenabbrechenden Substanzen wie Wasser, Ätherdicarbonsäuren, Aldehyde und ungesättigte Verbindungen entstehen. Die Sekundärreaktionen können unter Umständen auch zur Hauptreaktion werden.

Auch bei der Polymerisation von Lactid wurden bisher bestenfalls Molekulargewichte von 3000-4000 erhalten (2). Infolge der auch bei der Polymerisation von Lactid entstehenden Spuren Wasser wird die Umesterung zu Polylactiden mit einem Molekulargewicht von mehr als 5000 von BEZZI und MITARBEITERN für sehr unwahrscheinlich erachtet (7).

2. Eigene Versuche

Die Versuche ergaben, dass die erwähnten Nebenreaktionen bei der Polymerisation von Lactid zugunsten der Hauptreaktion in Gegenwart einer Reihe von polyvalenten Metallen und Metallverbindungen wie Oxyden als Umesterungskatalysatoren zurückgedrängt und Polyester mit hohen Molekulargewichten (100 000 und mehr) erhalten werden können ⁺). Unter den schonenden Bedingungen der bis dahin nicht untersuchten Lösungspolymerisation können auch in Gegenwart von FRIEDEL-CRAFTSschen sowie von stark alkalischen Katalysatoren, welche bei der Blockpolymerisation nur zu unbefriedigenden Ergebnissen führen, hochmolekulare Polyester erhalten werden ⁺⁺). Bei Verwendung von aromatischen Lösungsmitteln tritt auch in Gegenwart von FRIEDEL-CRAFTSschen Katalysatoren weder Alkylierung noch Acylierung des Benzolkerns ein, wie dies beispielsweise bei γ -Butyrolacton (8, 9) der Fall ist. In Gegenwart von hochaktiven FRIEDEL-CRAFTSschen Katalysatoren wie Zinntetrachlorid können beispielsweise bei der Lösungspolymerisation von Lactid wesentlich kürzere Reaktionszeiten als bei der Blockpolymerisation erzielt werden.

Hierdurch wird ein Nachteil der Lösungspolymerisation, welche im allgemeinen höhere Reaktionszeiten als die Blockpolymerisation erfordert, beseitigt.

Bei der Polymerisation von 6-gliedrigen Dilactonen und Lactonen, deren höhere Polymerisationsneigung gegenüber den offenen Estern auf die im Ring erzwungene cis-Carbonsäurekonfiguration zurückzuführen ist (vgl. Arbeiten von R. HUISGEN (10) ⁺⁺⁺), sind entgegen

⁺) H.H.KLEINE, Belg. Patent 533 965 vom 31.12.1954, Deutsche Prior. 1.12.1951;

vgl. auch K.A.SCHNEIDER (DU PONT), US-Pat. 2 703 316 v. 1.3.1955 (Polymerisation von optisch inaktiven resp. schwach optisch aktiven Lactiden in Gegenwart polyvalenter Metalloxyde)

⁺⁺) H.H.KLEINE, DBP 946 664 vom 2.8.1956 (angemeldet 2.12.1951)

⁺⁺⁺) siehe auch R.HUISGEN: Neuere Beiträge zur Chemie mittlerer Ringe. AngCh. 69, 346 (1957)

der in der Literatur bisher vertretenen Auffassung in Gegenwart der für diese Zwecke neu zur Anwendung gekommenen Umesterungskatalysatoren offenbar Spuren von Wasser nicht erforderlich. Als Arbeitshypothese für die Polymerisation der Dilactone wird eine Kationenkettenpolymerisation zur Diskussion gestellt. Das Polymerisationsgleichgewicht ist bei Temperaturen, unter denen Messungen ohne Zersetzungerscheinungen durchführbar sind, stärker nach der Seite der Polymerisate als bei ϵ -Caprolactam verschoben.

Die Versuche ergaben weiterhin, dass die für Lactid entwickelten Polymerisationsverfahren auch mit Erfolg bei der Polymerisation von polymerisierbaren Dilactonen anderer α -Oxysäuren verwendet werden können.

Von BISCHOFF und WALDEN (1) wurde bereits die geringere Polymerisationsneigung des Lactid gegenüber dem Glycolid festgestellt. CAROTHERS (2) führt diese Erscheinung auf die geringere Empfindlichkeit des Lactid gegen hydrolytische Einflüsse (Hydrolysenkonstanten siehe JOHANSEN und SEBELIUS (11)) sowie auf sterische Hemmungen durch den Substituenten zurück. In der Arbeit wird vergleichsweise auf einige sterische Hemmungen bei der Herstellung anderer Polyester eingegangen (12-15). Die Versuche ergaben, dass Tetramethylglycolid, wenn auch wesentlich langsamer als Lactid, zwar hydrolysiert, jedoch nicht mehr polymerisiert werden kann. Dieses lässt sich durch die genannten sterischen Hemmungen, Steigerung der Ringbildungstendenz (Rigid-Group-Principal) sowie unterschiedliches Verhalten von tertiären Alkoholen erklären.

III. Herstellung und Eigenschaften von stark optisch aktiven Polyestern der α -Oxysäuren insbesondere der Milchsäure

1. Bekannte Literatur

Hochmolekulare optisch aktive Polyester der Milchsäure und anderer α -Oxysäuren sind nicht literaturbekannt. Die Darstellung solcher optisch aktiven Polyester ist nur durchführbar, wenn bei der Polykondensation resp. Polymerisation der optisch aktiven α -Oxysäuren oder deren Derivate keine Racemisierung stattfindet.

Optisch aktive Milchsäuren sollen nach STRECKER (16) und WISLICENUS (17) schon unter verhältnismässig milden Temperaturbedingungen racemisieren. Auch nach neueren Literaturangaben (18) sollen bei der industriellen Gärung nur inaktive Milchsäuren gewonnen werden, selbst wenn durch spezielle Mikroorganismen eine aktive Form gebildet wird, da Spuren von Verunreinigungen, welche im allgemeinen anwesend sind, die aktive Form racemisieren.

Nach JUNGFLAISCH und GODCHOT (19) kann die Racemisierung bei der Darstellung von l(-)Lactid aus den Vorkondensaten der l(+)Milchsäure nur vermieden werden, wenn bei der Vakuumdestillation sehr geringe Mengen (10g) eingesetzt werden und sehr rasche gearbeitet wird. Die Herstellung von d(+)Lactid gelang JUNGFLAISCH und GODCHOT nicht, da auch bei Arbeiten mit kleinen Mengen und rascher Arbeitsweise Racemisierung eintrat.

2. Herstellung von optisch aktiven Lactid und Polylactid

Die Arbeiten ergaben, dass die Katalysierung sowohl bei der Polykondensation von optisch aktiver Milchsäure als auch bei der Herstellung und Polymerisation von optisch aktivem Lactid völlig oder fast völlig vermieden werden kann, wenn in Abwesenheit von stark alkalisch wirkenden Stoffen gearbeitet wird. 1(-)Polylactid aus 1(-)Lactid $[\alpha]_{D}^{-298^{\circ}}$ besitzt eine spez. optische Drehung von etwa -165° .

3. Eigenschaften von Poly-l-Lactid sowie von Mischpolymerisaten mit überwiegender Menge Poly-l-Lactid

Die erhaltenen optisch aktiven Polylactide zeigen erwartungsgemäss Neigung zur Kristallisation, geringere Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln, höhere Erweichungspunkte und ein geringeres Erweichungsintervall ($171-176^{\circ}$) als die entsprechenden inaktiven oder schwach optisch aktiven Polylactide mit etwa gleichem Molekulargewicht. Desgleichen ist die Neigung zur Hydrolyse geringer. Mit steigender Menge der entgegengesetzt drehenden Komponente tritt eine Verschlechterung der Eigenschaften ein. Auch bei anderen Mischpolymerisaten, beispielsweise aus optisch aktivem Lactid und Glycolid, tritt der sterische Einfluss der Substituenten nur dann in Erscheinung, wenn der Anteil der optisch aktiven Komponente hoch, die Entfernung der Seitengruppen in der Kette also nicht zu gross ist.

4. Zusammenhänge mit anderen Arbeiten

Wie sich nach Abschluss der Arbeit ergab, wurde die Polymerisation von optisch aktiven Lactiden in Gegenwart von polyvalenten Metalloxyden etwa gleichzeitig von P.L.SALZBERG (DU PONT) untersucht^{*)}. Hochmolekulare optisch aktive Polylactide konnten von SALZBERG nur bei der Blockpolymerisation erhalten werden.

Wie in der Einführung der Dissertation ausführlich dargelegt ist, hat sich die makromolekulare Chemie mit dem Aufbau von makromolekularen Verbindungen mit geordneter sterischer Konfiguration und deren Eigenschaften auch sonst erst in den letzten Jahren eingehender beschäftigt.

Die Resultate der vorstehenden Arbeit stehen in Übereinstimmung mit den Arbeiten von ASHBURY (20) über Poly-d,l-Alanin (1946) sowie den neueren Arbeiten von DOAK und CAMPBELL (21) über stereotaktische Polyester allgemein (1955), von PRICE (22) über Poly-l-Propylenoxyd (1956) sowie von NATTA (23) über isotaktische Polycarboxylverbindungen (1955-56).

So kann Poly-l-Lactid mit den Isotaktern von NATTA oder noch besser mit Poly-l-Alanin verglichen werden, bei dem ebenso wie bei den optisch aktiven Polyestern der Oxyssäuren die Substituenten alternierend einmal oberhalb und einmal unterhalb der passenden Hauptkette angeordnet sind.

^{*)} P.L.SALZBERG (DU PONT), US-Pat. 2 578 987 vom 14.3.1953

Wie aus den Prioritäten der Schutzrechte ^{*)} ersichtlich ist, sind Problemstellung und Durchführung der Arbeit weder von den neueren Arbeiten über Aufbau und Eigenschaften hochmolekularer Verbindungen mit geordneter sterischer Konfiguration noch von den Arbeiten von P.L.SALZBERG (SU PONT) über optisch aktive Polylactide beeinflusst worden.

^{*)} H.H.KLEINE, Belg.Patent Nr.534 967 vom 15.2.1955, Deutsche Prior. vom 29.1.1954 und 20.10.1954.

Literaturverzeichnis

- 1) BISCHOFF u. WALDEN, B 26, 262 (1893); LA. 279, 45 100 (1894)
- 2) W.H.CAROTHERS, G.L.DOROUGH, F.J.van NATTA, JAmSoc. 54, 761 (1932); Collected Papers, 141
- 3) E.M.FILACHIONE u.C.H.FISHER, IndEngCh. 36, 223 (1944)
- 4) E.M.FILACHIONE, FEIN u. C.H.FISHER, US-Pat. 2 534 255
- 5) TEETERS, US-Pat. 2 362 511 vom 14.11.1944
- 6) P.D.WATSON, IndEngCh. 32, 399 (1940); 40, 1339 (1948)
- 7) S.BEZZI, L.RICCOBONI u. C.SULLAM, Mem.accad.Italia, Classe sci.fis.mat.nat. 8, 127 (1937); C.A. 32, 5379
- 8) O.HECHT u.H.KRÖGER, Fiat Final Rep. 36, 53 (1948)
- 9) EIJKMANN, ChWk. 1, 421 (1904)
- 10) R.HUISGEN u.Mitarbeiter, LA. 586, 52 (1954); B 89, 2616 (1956)
- 11) H.JOHANSSON u.SEBELIUS, B 52, 754 (1919)
- 12) H.BATZER u.F.WILOTH, MakroCh.VIII, 41 (1952)
- 13) F.WILOTH, MakroCh. VIII, 112 (1952)
- 14) N.IVANCFF, Bull.Soc.chim.France, 17, 347 (1950)
- 15) K.E.SCHULTE, AngChA 62, 39, 252 (1950)
- 16) STRECKER, LA. 105, 315 (1858)
- 17) WISLICENUS, LA. 167, 320 (1873)
- 18) UNDERKOFFLER u.HICKEY, Industrial Fermentations Vol.I 392, 419 (1954)
- 19) E.JUNGFLEISCH u.M.GODCHOT, Compt.rend. 140, 719 (1905)
- 20) ASTBURY, DAIGLEISH, DARMON u.SUTHERLAND, NatL. 162, 596 (1948); s.auch WIELAND, AngChA 63, 11 (1951)
- 21) DOAK u.CAMPBELL, J.Polymer 18, 215 (1955)
- 22) C.C.PRICE, M.OSGON, R.E.HUGHES, Ch.SHAMBERLAN, JAmSoc. 48, 690 (1956)
- 23) G.NATTA u.Mitarbeiter, JAmSoc. 77, 1708 (1955), 16, 143 (1955); MakroCh XVI, 77, 213 (1955); AngChA 68, 393 (1956).

Lebenslauf

Am 12. März 1927 wurde ich als Sohn des Dr.-Ing. Johannes H. KLEINE und seiner Ehefrau Hilde, geb. URBAN, in Dresden geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule trat ich 1937 in die Goetheschule (Oberrealschule) Dessau ein, an der ich im Jahre 1944 den Reifevermerk für das Hochschulstudium erhielt. Meiner Kriegsdienstpflicht genügte ich vom Jahre 1943 bis 1944 als Luftwaffenhelfer und ab Dezember 1944 im Heer. Am 1. Mai 1945 wurde ich durch Granatsplitter schwer verwundet und geriet anschliessend in russische Kriegsgefangenschaft, aus der ich am 2.8.1945 entlassen wurde.

Nach Absolvierung des Förderungskurses I an der Universität München begann ich im Winter-Semester 1945/46 mit dem Studium der Chemie und erhielt nach Ablegung des Aufbaudienstes am Chemischen Laboratorium im Winter-Semester 1947 einen Laboratoriumsplatz. Im Juli 1949 legte ich die Diplomchemiker-Vorprüfung und im Februar 1952 die Diplomchemiker-Hauptprüfung ab.

Im Rahmen von Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der hochmolekularen Chemie wandte ich mich der Frage der stereochemischen Effekte bei makromolekularen Verbindungen zu, welche zu vorliegender Dissertation über optisch aktive Polyester der α -Oxycarbonsäuren, insbesondere der Milchsäure und ihrer Derivate, geführt haben.

